

# شمارش $CD^3$ ، $CD^4$ و $CD^8$ و نسبت $CD^4/CD^8$ در مخاط سینوس و میزان IgE

## سرم افراد بالغ مبتلا به سینوزیت مزمن تحت عمل جراحی

### چکیده

در این مطالعه به منظور بررسی سلول‌های ایمنی، شمارش  $CD^3$ ،  $CD^4$  و  $CD^8$  و نسبت  $CD^4/CD^8$  در مخاط سینوس و IgE سرم افراد بالغ مبتلا به سینوزیت مزمن که به بخش گوش و حلق و بینی مجتمع حضرت رسول اکرم(ص) مراجعه کرده و تحت عمل جراحی آندوسکوپی سینوس قرار گرفته بودند، صورت گرفت و با افراد سالم، مقایسه شد. در این مطالعه ۲ گروه تحت مطالعه قرار گرفتند که عبارت بودند از: گروه اول (۲۸ نفر) که سینوزیت مزمن داشتند و IgE سرم آن‌ها بالاتر از میزان طبیعی بود، گروه دوم (۴۵ نفر) که سینوزیت مزمن داشتند و IgE سرم آن‌ها در حد طبیعی بود و گروه سوم (۱۰ نفر) که به عنوان گروه شاهد (بدون سینوزیت مزمن و با IgE طبیعی) وارد مطالعه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان ابتلا به سینوزیت مزمن در افرادی که IgE سرم بالاتر از حد طبیعی داشتند، بیش از افراد طبیعی بوده است ( $P=0/012$ ). همچنین در زنانی که IgE بالاتر از  $100 IU/ml$  داشتند، خطر ابتلا به سینوزیت مزمن نسبت به مردان بیشتر بود ( $OR=2/8$ ). از نظر سلول‌های ایمنی هیچ گونه ارتباطی بین متوسط سلول‌های  $CD^3$ ،  $CD^4$  و  $CD^8$  و نسبت  $CD^4/CD^8$  با سن و میزان IgE سرم مشاهده نگردید. همچنین در مقایسه‌ای که بین سلول‌های ایمنی در ناحیه‌ای از مخاط سینوس (سینوس اتموئید، سینوس ماگزیلاری و مخاط حفره بینی) انجام شد، نسبت  $CD^4/CD^8$  در مخاط حفره بینی بیش از سینوس اتموئید ( $2/6$  در برابر  $1/9$ ) و در اتموئید بیش از سینوس ماگزیلاری بود ( $1/9$  در برابر  $0/9$ ). همچنین سلول‌های  $CD^8$  در سینوس ماگزیلاری بیش از اتموئید و حفره بینی مشاهده شد اما از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. تعداد سلول‌های  $CD^3$  در مخاط حفره بینی و سلول‌های  $CD^4$  در سینوس اتموئید بیش‌تر از ۲ ناحیه دیگر بود. همچنین گروهی که مبتلا به سینوزیت مزمن با پولیپ بینی بودند در مقایسه با گروهی که سینوزیت مزمن داشته و فاقد پولیپ بودند، سلول‌های  $CD^4$  بیش‌تری داشتند و این اختلاف معنی‌دار بود ( $P=0/002$ ). به طور کلی نتایج این بررسی و بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که یک پاسخ التهابی قوی در سینوس‌ها وجود دارد که این پاسخ‌ها در نواحی مختلف سینوس‌ها یکسان نیست. این یافته‌ها در طراحی روش‌های جدید درمانی در سینوزیت مزمن آلرژیک می‌تواند مفید باشد و به نظر می‌رسد برای به دست آوردن نتایج دقیق‌تر مطالعات وسیع‌تر با جزییات بیش‌تر مورد نیاز می‌باشد.

دکتر محمد فرهادی I

دکتر احمد دانشی II

\*آذردخت طباطبایی III

دکتر مسعود ستوده IV

دکتر علیرضا سالک مقدم V

دکتر احمد رضا شمشیری VI

کلیدواژه‌ها: ۱- سینوزیت مزمن ۲- نسبت  $CD^4$  به  $CD^8$  ۳- IgE سرم

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است (شماره ثبت: ۳۴۲).

(I) استاد و جراح گوش و حلق و بینی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(II) دانشیار و جراح گوش و حلق و بینی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(III) کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی، مربی بخش قارچ شناسی، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. (\*مؤلف مسئول)

(IV) دانشیار بخش آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(V) استاد بخش ایمنی‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(VI) پزشک عمومی

## مقدمه

التهاب مخاط پوششی حفرات سینوس، سینوزیت گفته می‌شود و براساس شکل پیدایش و علامت آن به انواع گوناگونی تقسیم می‌شود. هر چند مرز مشخصی بین سینوزیت‌ها وجود ندارد اما افتراق آن‌ها برای انتخاب روش درمان کمک‌کننده خواهد بود.<sup>(۱)</sup>

تعداد اندکی از سینوزیت‌های حاد که با درمان بهبود نمی‌یابند، حالت تحت حاد پیدا می‌کنند که مشخص‌ترین علامت این نوع سینوزیت، ترشح چرکی از بینی بوده و ممکن است گرفتگی و انسداد کامل بینی نیز دیده شود. احساس خشکی، ضعف بویایی، سرفه‌های خشک و وجود چرک در بینی از علائم دیگر آن است.<sup>(۲)</sup>

در صورت درمان ناقص، سینوزیت‌های تحت حاد تبدیل به سینوزیت مزمن می‌شوند و این در حالی است که تغییرات نسبی شدیدی در مخاط سینوس‌ها ایجاد می‌گردد که تا حدودی غیرقابل برگشت می‌باشد.

از علائم سینوزیت مزمن، ترشح در بینی و حلق، انسداد بینی، خونریزی از بینی، اختلال بویایی، عفونت گوش میانی و سردرد را می‌توان نام برد.<sup>(۳-۱)</sup> در سینوزیت حاد معمولاً روش‌های درمانی معمول یعنی درمان با آنتی بیوتیک استفاده می‌شود اما در سینوزیت مزمن به طور عمده برای حذف عفونت عمل جراحی مورد نیاز است.<sup>(۱)</sup>

در مورد نقش سیستم ایمنی در دستگاه تنفسی فوقانی و سینوس‌ها اطلاعات موجود محدود است در حالی که ایمنی شناسی دقیق سینوس‌ها در درمان صحیح سینوزیت می‌تواند نقش موثری داشته باشد. در مورد ایمنی سلولی مخاط بینی اطلاعات بسیار کمی در دست می‌باشد.

در افراد معمولی اغلب سلول‌های موجود در زیر اپی‌تلیوم، لنفوسیت‌ها هستند که بیش‌تر از نوع CD4 می‌باشند و نسبت CD4 به CD8 نیز بالا است. علاوه بر آن ماکروفاژها، پلاسماسل‌ها و ماست‌سل‌ها نیز با نسبت‌های معینی در مخاط وجود دارند. تغییرات نسبت سلول‌های مختلف در سینوزیت حاد و مزمن مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده که در زمان عفونت، سلول‌های

سنگ‌فرشی بینی دچار تغییر می‌شوند و متراکم شدن و ادم مخاط و تهاجم ائوزینوفیل به موضع التهاب رخ می‌دهد.<sup>(۵)</sup>

سینوزیت و عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی مانند سایر عفونت‌ها در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند یا در اثر مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی (در زمان پیوند مغز استخوان و کلیه) سیستم ایمنی آن‌ها ضعیف شده است، شیوع بالاتری دارند.<sup>(۶)</sup>

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ توسط Kamil<sup>(۷)</sup> به منظور بررسی سیستم ایمنی و انفیلتراسیون سلول‌های ایمنی در بیماران با سینوزیت مزمن آلرژیک انجام شد، ۱۵ بیمار که مبتلا به سینوزیت مزمن آلرژیک بودند انتخاب شدند. از این بیماران ۳ نمونه بیوپسی از ناحیه سینوس اتموئید، ماگزیلاری و شاخک تحتانی بینی گرفته شد و از روش ایمونوهیستوشیمیایی جهت رنگ‌آمیزی استفاده گردید.

در این بررسی، شمارش سلول‌های ایمنی در این نواحی بدین ترتیب مورد ارزیابی قرار گرفت که سلول‌های ایمنی شاخک تحتانی به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد و سلول‌های این ناحیه با سینوس ماگزیلاری و اتموئید مقایسه گردید که نتایج به دست آمده از این مقایسه عبارت بود از:

۱- نسبت CD4/CD8 و تعداد سلول‌های ائوزینوفیل در موکوس سینوس اتموئید در مقایسه با ماگزیلاری و شاخک تحتانی بینی افزایش یافته بود و تعداد ائوزینوفیل در سینوس ماگزیلاری نیز نسبت به شاخک تحتانی بینی بالا بود.

۲- در سینوس اتموئید و شاخک تحتانی بینی ماست‌سل بیش‌تری در مقایسه با سینوس ماگزیلاری وجود داشت.

۳- سلول‌های تولیدکننده IL-4 در شاخک تحتانی بینی نسبت به ماگزیلاری و اتموئید بیش‌تر بود و در اتموئید نیز بیش‌تر از ماگزیلاری مشاهده شد.

۴- سلول‌های تولیدکننده IL-5 در اتموئید و ماگزیلاری بیش‌تر از شاخک تحتانی بینی بودند و به نظر می‌رسد IL-5 و IL-4 در فعال کردن ائوزینوفیل‌ها موثر باشند.

سیستم در بیماری‌زایی سینوزیت مزمن که مورد بحث و اختلاف نظر محققان می‌باشد پیردازیم.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی - مقایسه‌ای (Descriptive-comparative) بود و جهت انتخاب نمونه‌ها از روش نمونه‌گیری آسان (Convenience Sampling) استفاده شد. تعداد ۸۳ نمونه به عنوان گروه مورد (۳۶ بیمار مبتلا به سینوزیت مزمن آلرژیک و ۳۷ بیمار مبتلا به سینوزیت غیرآلرژیک) و تعداد ۱۰ نفر به عنوان گروه شاهد از بیماران مراجعه کننده به بخش گوش و حلق و بینی که از نظر معاینات ENT، سینوزیت مزمن و سابقه آلرژیک و آتوپي نداشتند، میزان IgE سرم آن‌ها طبیعی بود و جهت انجام دادن عمل شکستگی بینی به بخش گوش و حلق و بینی مراجعه کرده و در بخش بستری شده بودند، انتخاب شدند.

در این مطالعه بیماران بالای ۱۷ سال که به درمانگاه گوش و حلق و بینی مجتمع حضرت رسول اکرم (ص) مراجعه کرده بودند و علائم بالینی سینوزیت مزمن را داشتند توسط متخصصان ENT معاینه می‌شدند و بدون توجه به جنس، بعد از آزمایش‌های بالینی و پاراکلینیکی و در نهایت با تشخیص سینوزیت مزمن انتخاب می‌گردیدند. شرایط لازم جهت انتخاب بیماران برای عمل جراحی عبارت بودند از:

۱) تداوم علائم بالینی سینوزیت مزمن (ترشح چرک در بینی و حلق، سردرد و درد در ناحیه صورت، سرفه‌های مداوم، تورم پیشانی و صورت، انسداد بینی، علائم مربوط به گوش و اختلالات چشمی) به مدت بیش از ۳۰ روز.

۲) عدم تاثیر درمان‌های طبی در مدت ۳ ماه.

۳) تظاهرات رادیوگرافی در سی‌تی‌اسکن مانند کدورت کامل یک یا چند سینوس، سطح هوا - مایع در آن‌ها و ضخامت مخاطی و انسداد سینوس‌ها.

۴) بزرگی شدید شاخک‌های بینی.

نتایج این مطالعه بیان کننده یک پاسخ التهابی قوی در سینوس اتموئید در مقایسه با سینوس ماگزیلاری و شاخک تحتانی بینی بوده است و می‌توان گفت که پاسخ‌های التهابی عفونت در قسمت بالایی مجرای هوایی، به محل آناتومیکی بستگی دارد و در مواردی که یک بخش بیش‌تر در معرض آلرژن باشد، پاسخ قوی‌تری از خود نشان خواهد داد. در سال ۱۹۹۱ یک بررسی توسط Driscoll روی ۳۲ کودک مبتلا به سینوزیت مزمن با میانگین سنی ۸ سال انجام شد. این بیماران مبتلا به آسم آلرژیک و فیبروز سیستیک بودند. از بافت سینوس آن‌ها نمونه‌برداری صورت گرفت سپس بافت‌ها به روش ایمونوهیستوشیمیایی رنگ‌آمیزی شدند و سلول‌های ایمنی بافت سینوس این کودکان با بافت طبیعی سینوس اسفونوئید افراد بالغ که میانگین سنی آن‌ها ۷۰ سال بود مقایسه گردید.<sup>(۸)</sup>

نتایج به طور مشخصی نشان داد که افزایش CD<sup>4</sup> در سینوس کودکان مبتلا به سینوزیت مزمن نسبت به افراد بالغ وجود دارد اما در تعداد CD<sup>8</sup>ها تفاوتی مشاهده نشد. براساس نتایج به دست آمده در کودکانی که مبتلا به سینوزیت مزمن بودند، سلول‌های ایمنی غالب در بافت سینوس از نوع CD<sup>4</sup> و در افراد بزرگسال با سینوزیت مزمن در بافت زیر مخاط، CD<sup>8</sup> بود که این تفاوت علت تفاوت پاسخ ایمنی در این ۲ گروه (کودک و بزرگسال) بوده است.<sup>(۸)</sup>

مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۸ توسط Nishimoto روی مخاط بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن در بافت ناحیه سینوس ماگزیلاری از نظر شمارش لنفوسیت و زیر مجموعه لنفوسیت‌ها انجام شد، تعداد سلول‌های CD<sup>8</sup> را بیش از سلول‌های CD<sup>4</sup> و نسبت CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup> را پایین‌تر از گروه‌های شاهد نشان داد.<sup>(۹)</sup>

با توجه به مطالعات موجود بر آن شدیم تا با بررسی بخشی از سیستم ایمنی شامل زیر گروه‌های لنفوسیتی و به دست آوردن نسبت سلول‌های لنفوسیت CD<sup>4</sup> مثبت به سلول‌های لنفوسیت CD<sup>8</sup> مثبت و نیز بررسی میزان ایمونوگلوبولین IgE در سرم بیماران، به نقش احتمالی این

گرفت. سطح معنی‌دار بودن در این مطالعه  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

از ۷۳ بیمار مبتلا به سینوزیت مزمن، ۳۵/۶٪ (۲۶ نفر) زن بودند که با میزان ۲۰٪ در گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین اختلاف این دو گروه از نظر سن با یکدیگر معنی‌دار نبود. گروه بیماران با میانگین سنی ۳۲ سال (محدوده ۸۳-۱۷) و گروه شاهد با میانگین سنی ۳۲/۵ سال (محدوده ۴۴-۲۱ سال) وارد مطالعه شدند.

علل مراجعه بیماران به این درمانگاه و مجتمع درمانی به ترتیب فراوانی عبارت بودند از: گرفتگی بینی (۳۷/۷٪)، ترشحات پشت حلق (۳۲/۳٪)، سردرد (۲۹٪) و عود مکرر بیماری (۱۱/۶٪). در معاینه بالینی، ۴۴/۹٪ بیماران ترشحات پشت حلق داشتند. سایر یافته‌های به دست آمده در معاینه عبارت بودند از: انحراف تیغه میانی بینی (۳۶/۷٪)، وجود پولیپ (۳۲/۶٪) و هیپرتروفی توربین‌ها (۱۲/۲٪). بیماران سینوزیتی براساس حد طبیعی IgE سرم (۱۰۰ IU/ml) به ۲ گروه تقسیم شدند که عبارت بودند از: ۱- IgE سرم بالاتر از ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر (۲۸ بیمار). ۲- IgE سرم کمتر یا مساوی ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر (۴۵ بیمار). نسبت مرد به زن در گروه اول ۱ و در گروه دوم ۳ بود که از این نظر اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P = 0.05$ ,  $OR = 0.36$ ).

متوسط IgE سرم در بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن  $131.3 \text{ IU/ml}$  ( $SD = 140.8$ ) و در گروه شاهد  $25.8 \text{ IU/ml}$  ( $SD = 10.7$ ) بود. در مقایسه، میزان ابتلا به سینوزیت مزمن در بین افراد با IgE بالاتر از  $100 \text{ IU/ml}$  و کمتر یا مساوی  $100 \text{ IU/ml}$  اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P = 0.012$ ) و میزان خطر ابتلا به سینوزیت مزمن در افرادی که IgE سرم بالاتر از حد طبیعی داشتند، ۱/۲۵ بود. مقادیر متوسط IgE سرم، تعداد گروه‌های لنفوسیتی و نسبت آن‌ها در ۳ گروه مورد مطالعه در جدول شماره یک نشان داده شده است. (جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ و ۲)

بیمارانی که برای عمل جراحی سینوس انتخاب می‌شدند ۱ روز قبل از عمل در بخش بستری شده و روز بعد جهت آندوسکوپی، به اتاق عمل انتقال داده می‌شدند. از تمام بیماران قبل از عمل آندوسکوپی ۲ میلی‌لیتر خون جهت اندازه‌گیری IgE سرم گرفته می‌شد و مشخصات بیمار و شاخص‌های لازم جهت این مطالعه در پرسش‌نامه‌ای که به این منظور تهیه شده بود ثبت می‌گردید.

در اتاق عمل از بیماران مورد مطالعه در حین عمل آندوسکوپی ۲ نمونه گرفته می‌شد که یکی از نمونه‌ها در داخل ظرف حاوی سرم فیزیولوژی جهت انجام دادن برش انجمادی (Frozen section) و نمونه دیگر در ظرف حاوی فرمالین بافردار جهت بلوک پارافینه گذاشته می‌شد و پس از ثبت مشخصات بیمار، بلافاصله به آزمایشگاه انتقال داده می‌شد. در آزمایشگاه پس از تهیه برش از بافت Frozen لام‌ها برای ثابت کردن بافت به مدت ۲۰ دقیقه در استن قرار داده می‌شدند سپس درآورده شده و پس از خشک کردن، در هوای اتاق در دمای  $-70^\circ\text{C}$  درجه سانتی‌گراد تا زمان رنگ‌آمیزی نگه داشته می‌شدند.

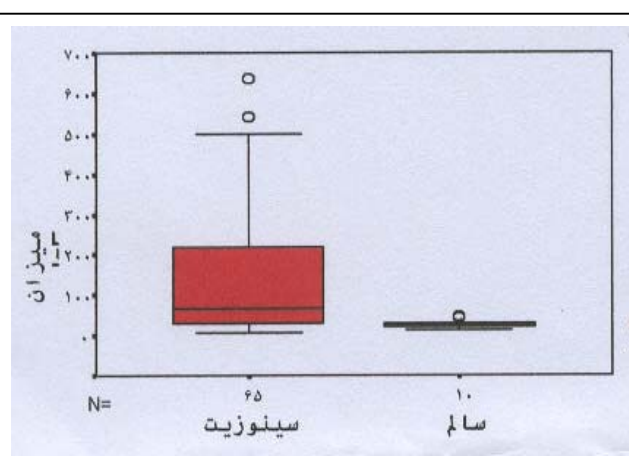
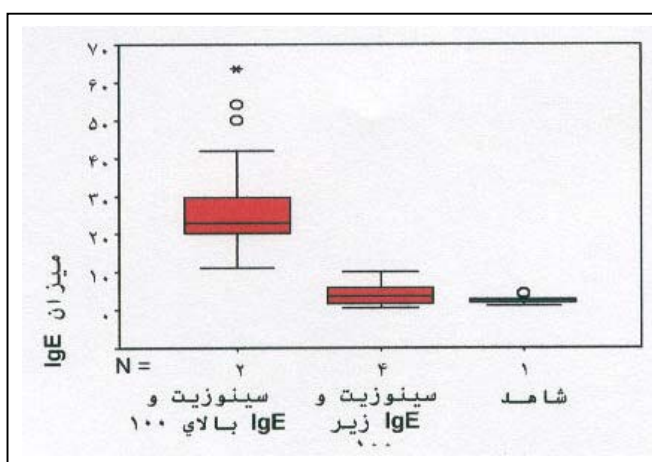
از بافت فرمالین بافردار نیز بلوک پارافینه تهیه می‌شد و هنگام رنگ‌آمیزی از آن برش بافت تهیه می‌گردید.

برای شمارش سلول‌های ایمنی از روش رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی با روش APAAP و LSAB استفاده شد (تصویر شماره ۱). برای شمارش سلول‌های CD۴ از روش APAAP (Anti Alkaline Phosphatase) و روش Alkaline Phosphatase (کوه یک روش ایمونوهیستوشیمیایی است و می‌توان از طریق آن شاخص‌های سلولی را تعیین نمود استفاده شد.

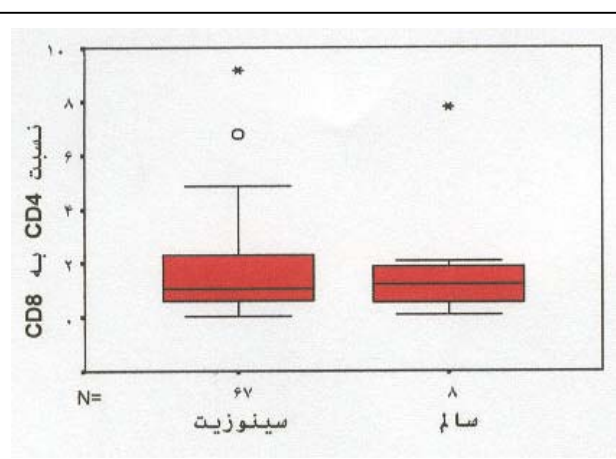
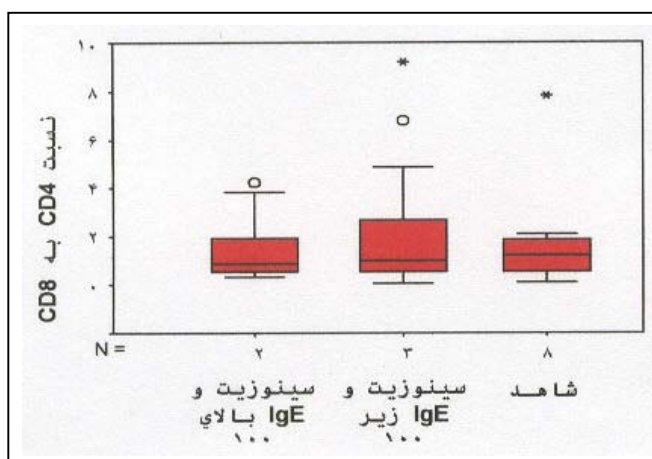
برای شمارش سلول‌های CD۳ و CD۸ روش LSAB و برای اندازه‌گیری IgE سرم روش ELISA به کار برده شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و توسط آزمون‌های Chi-Square، Fisher's Exact Test یا Independent Samples test، Linear Regression بین ۲ متغیر کیفی یا مقایسه یک متغیر کیفی با یک متغیر کمی، مورد تجزیه و تحلیل قرار

جدول شماره ۱- مقادیر متوسط IgE سرم، تعداد زیرگروه‌های لنفوسیتی و نسبت آن‌ها در ۳ گروه مورد مطالعه

IgE سرم	CD <sup>8</sup> /CD <sup>4</sup>	CD <sup>8</sup>	CD <sup>4</sup>	CD <sup>3</sup>	دوره سینوزیت	زن/مرد	Mediam of Age (range)		
انحراف معیار	انحراف معیار	انحراف معیار	انحراف معیار	انحراف معیار	(انحراف معیار)				
۲۷۴/۹	۱۴	۱۸/۵	۱۷/۱	۳۲/۵	۵/۵ سال	۱	۳۹/۵	IgE سرم بالاتر	گروه مورد مطالعه
(۱۲۹/۴)	(۱/۲)	(۱۰/۱)	(۱۲/۶)	(۱۴/۸)	(۳/۴)		(۱۲-۶۸)	از ۱۰۰	
۴۱/۵	۲	۱۸	۲۰	۳۳/۳	۴ سال	۱/۳	۳۱/۵	IgE سرم کمتر	(سینوزیت مزمن)
(۲۷)	(۲/۲)	(۱۱/۹)	(۱۴/۱)	(۱۶)	(۳/۸)		(۱۰-۸۳)	یا مساوی ۱۰۰	
۲۵/۸	۱/۹	۱۶/۳	۱۵/۴	۲۸/۸	-	۱/۴	۳۲/۵	N=۱۰	گروه شاهد
(۱۰/۶)	(۲/۵)	(۱۱/۴)	(۹/۸)	(۱۵)			(۲۱-۴۴)		



نمودار شماره ۱- میزان IgE سرم بین بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن و گروه شاهد (چپ) و بین بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن به تفکیک سطح IgE طبیعی و بالاتر از حد طبیعی و گروه شاهد (راست)



نمودار شماره ۲- نسبت سلول‌های CD<sup>4</sup> به سلول‌های CD<sup>8</sup> بین بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن و گروه شاهد (چپ) و بین بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن به تفکیک سطح IgE طبیعی و بالاتر از حد طبیعی و گروه شاهد (راست)

زیر گروه‌های لنفوسیتی در ۳ گروه تحت مطالعه اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند. همچنین در بررسی مقادیر ذکر شده به تفکیک جنس، سن و نیز به تفکیک ابتلا به سینوزیت مزمن و عدم ابتلا به سینوزیت مزمن و عدم ابتلا (گروه مبتلا و شاهد) اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده نشد (جدول شماره ۱). هیچ رابطه‌ای نیز بین متوسط تعداد سلول‌های CD3، CD4 و CD8 و نسبت CD4/CD8 با سن و میزان IgE سرم وجود نداشت. در این بررسی میزان متوسط IgE سرم، تعداد سلول‌های CD3، CD4 و CD8، نسبت CD4/CD8 به CD8، نسبت ابتلا به سینوزیت مزمن به تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به سینوزیت مزمن به تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به پولیپ در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

#### جدول شماره ۲- میزان متوسط IgE سرم، تعداد سلول‌های CD3،

CD4، CD8 و نسبت CD4/CD8 به CD8 نسبت ابتلا به مردان و متوسط طول ابتلا به سینوزیت مزمن به تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به

	پولیپ	
	بیماران دارای پولیپ	بیماران بدون پولیپ
IgE سرم (انحراف معیار)	۱۵۱/۳ (۱۶۵/۶)	۱۲۵/۳ (۱۳۳/۹)
CD3 انحراف معیار	۴۱/۵ (۱۷/۶)	۳۳/۱ (۱۷/۷)
CD4 انحراف معیار	۲۹/۷ (۱۵/۴)	۱۷/۴ (۱۲/۰)
CD8 انحراف معیار	۱۹/۹ (۱۳/۴)	۱۸/۰ (۱۰/۱)
CD4/CD8 انحراف معیار	۲/۳ (۱/۷)	۱/۵ (۱/۸)
مرد/زن	۰/۳	۰/۶
دوره سینوزیت (انحراف معیار)	۴/۷ (۲/۶)	۴/۳ (۳/۸)

در مقایسه ۲ گروه ذکر شده مشاهده گردید که CD4 در مبتلایان به سینوزیت مزمن همراه با پولیپ به طور

معنی‌داری ( $P=0/002$ ) بیش‌تر از گروه بیماران بدون پولیپ بینی می‌باشد. همچنین مقایسه ۲ گروه ذکر شده با گروه شاهد نشان داد که میزان متوسط IgE سرم بیماران مبتلا به پولیپ و بیماران سینوزیتی بدون پولیپ به طور معنی‌داری از نظر آماری بیش از گروه شاهد است. (به ترتیب با  $Pvalue=0/01$  و  $0/02$ )

در این مطالعه بیماران سینوزیتی مبتلا به پولیپ تعداد سلول‌های CD4 بیش‌تری نسبت به گروه شاهد داشتند که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود ( $P=0/03$ ).

در این بررسی از ۳۱ بیمار مورد مطالعه که مبتلا به سینوزیت مزمن بودند، نمونه‌هایی از ۳ بخش سینوس ماگزیلاری (۸ مورد)، مخاط حفره بینی (۶ مورد) و اتموئید (۱۷ مورد) برداشته شد و سلول‌های این مناطق از نظر آماری مقایسه شدند. (جدول شماره ۳)

نسبت CD4 به CD8 در مخاط حفره بینی (۲/۶) بیش از مخاط سینوس اتموئید (۱/۹) و بیش‌تر از مخاط سینوس ماگزیلاری (۰/۹) بود اما از نظر آماری اختلاف مشاهده شده معنی‌داری نبود. همچنین سلول‌های CD3 (۳۸/۶) در مخاط حفره بینی بیش از سینوس اتموئید و در سینوس اتموئید (۳۵/۳) بیش از سینوس ماگزیلاری (۳۳/۷) دیده شد.

تعداد سلول‌های CD4 در مخاط سینوس اتموئید (۲۱/۸) نیز بیش از مخاط حفره بینی (۱۹/۰۹) و مخاط سینوس ماگزیلاری (۱۸/۶) بود و سلول‌های CD8 در مخاط سینوس ماگزیلاری (۲۱/۹) بیش از مخاط سینوس اتموئید (۲۰/۹) و مخاط حفره بینی (۱۴/۹) مشاهده گردید.

#### جدول شماره ۳- بررسی میزان CD3، CD4 و CD8 و نسبت CD4/CD8 در ۳ محل برداشت مختلف از مخاط در ۳۱ بیمار مبتلا به سینوزیت

محل برداشت نمونه	متوسط CD3 انحراف معیار	متوسط CD4 انحراف معیار	متوسط CD8 انحراف معیار	متوسط CD4/CD8 انحراف معیار
سینوس ماگزیلاری	۳۳/۷ (۱۱/۷)	۱۸/۶ (۱۸/۷)	۲۱/۹ (۹/۲)	۰/۹ (۱)
سینوس اتموئید	۳۵/۳ (۱۸/۵)	۲۱/۸ (۱۴/۴)	۲۰/۹ (۱۴/۴)	۱/۹ (۲/۳)
مخاط حفره بینی	۲۸/۶ (۱۹/۰)	۱۹/۹ (۱۴/۳)	۱۴/۹ (۹/۲)	۲/۶ (۳)

## بحث

سینوزیت مزمن بیماری شایعی است که به دنبال درمان ناقص سینوزیت‌های حاد و تحت حاد ایجاد می‌شود. کم بودن جریان خون به سلول‌ها و ورود کم آنتی‌بیوتیک به حفرات سینوس از دلایل عمده شکست درمان‌های معمولی می‌باشد. گاهی وجود پولیپ در بینی، آلرژی، وضعیت سیستم ایمنی، سندرم بی‌حرکت شدن مژک‌ها، مشکلات ثانویه دستگاه تنفسی، انسداد روزنه‌های سینوس، اختلالات آناتومیک و وجود اجسام خارجی در سینوس، به مزمن شدن بیماری کمک می‌کنند.<sup>(۱)</sup>

این بررسی نشان داد که میزان ابتلا به سینوزیت مزمن در افرادی که IgE سرم بالاتر از حد طبیعی دارند، بیش از افراد طبیعی است ( $P=0/012$ ) که شاید به دلیل انتخاب گروه شاهد از افراد بدون سابقه آلرژی باشد. همچنین زنانی که IgE سرم آن‌ها بالاتر از ۱۰۰ IU/ml بود، نسبت به مردان بیشتر در خطر ابتلا به سینوزیت مزمن بودند ( $OR=2/8$ ،  $P=0/05$ ).

از نظر سلول‌های ایمنی هیچ گونه رابطه‌ای بین متوسط مقدار سلول‌های CD<sup>3</sup>، CD<sup>4</sup> و CD<sup>8</sup> و نسبت CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup> با سن و میزان IgE سرم مشاهده نگردید.

در این بررسی همچنین همبستگی معنی‌داری بین تعداد سلول‌های CD<sup>3</sup> با تعداد سلول‌های CD<sup>4</sup> و CD<sup>8</sup> دیده شد. ( $Pvalue<0/01$ )

در مقایسه‌ای که بین سلول‌های ایمنی مخاط سینوس اتموئید و مخاط ماگزیلاری و حفره بینی انجام شد، نسبت CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup> در مخاط حفره بینی بیش از مخاط سینوس اتموئید (۲/۵ در برابر ۱/۹) و در سینوس اتموئید بیش از مخاط سینوس ماگزیلاری (۱/۹ در برابر ۰/۹) بود.

افزایش سلول‌های CD<sup>3</sup> به ترتیب در سینوس‌های اتموئید و ماگزیلاری و سلول‌های CD<sup>4</sup> به ترتیب در مخاط اتموئید، ماگزیلاری و حفره بینی دیده شد.

تعداد سلول‌های CD<sup>8</sup> در سینوس ماگزیلاری نسبت به مخاط اتموئید و مخاط حفره بینی بیشتر بود اما به علت

تعداد کم نمونه، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین نواحی ذکر شده مشاهده نشد که این مطلب با بررسی Nishimoto در سال ۱۹۸۸ همخوانی دارد.<sup>(۹)</sup>

در مقایسه تعداد سلول‌های CD<sup>3</sup>، CD<sup>4</sup> و CD<sup>8</sup> و نسبت CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup> در ۲ گروه بیمار و گروه شاهد از نظر آماری اختلاف معنی‌داری به دست نیامد همچنین در مقایسه سلول‌های ایمنی با گروه شاهد در سینوس‌ها CD<sup>3</sup> سپس CD<sup>4</sup> و بعد از آن CD<sup>8</sup> بیش‌تر از سلول‌های کنترل بودند.

در بررسی تعدادی از مقالات موجود در این زمینه تناقض وجود داشت به طور مثال Moneret-Vautrin در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که تعداد سلول‌های لنفوسیت CD<sup>4</sup> در التهاب مزمن سینوس‌ها و بینی بیش‌تر از سلول‌های CD<sup>8</sup> است<sup>(۱۰)</sup> اما در مطالعه Nishimoto که در سال ۱۹۸۵ منتشر گردید نشان داده شد که سلول‌های لنفوسیت CD<sup>8</sup> بیش از سلول‌های CD<sup>4</sup> در مخاط سینوس ماگزیلاری که درگیری مزمن التهابی در آن‌ها وجود دارد دیده می‌شوند.<sup>(۹)</sup>

Driscoll در سال ۱۹۹۶ نتایج بررسی خود را روی ۳۲ کودک مبتلا به سینوزیت مزمن منتشر ساخت و نشان داد که بدون در نظر گرفتن آلرژیک بودن یا نبودن بیمار، تعداد سلول‌های CD<sup>4</sup> در نمونه مخاط بیماران بیش‌تر از سلول‌های CD<sup>8</sup> است<sup>(۸)</sup> اما ۲ نکته را در این مطالعه باید در نظر گرفت.

نکته اول آن که این مطالعه روی کودکان انجام شده است و نکته دوم آن که گروه شاهد Driscoll ۱۰ نفر از کهن‌سالانی بودند که در جریان هیپوفیزکتومی ترانس اسفنوئیدال، نمونه مخاط از سینوس اسفنوئیدال به دست آمده بود و به نظر می‌رسد که مقایسه سلول‌های ایمونولوژیک در نمونه‌های کودکان بیمار با طیف سنی ۲ تا ۱۳ سال با نمونه‌های گروه شاهد که میانه سنی ۷۰ سال دارند صحیح نباشد.

در مطالعه Grevers در سال ۲۰۰۰، ۱۴ بیمار غیرآلرژیک مبتلا به سینوزیت مزمن و ۱۰ نفر به عنوان

## منابع

- ۱- فرهادی - محمد، بهزادینژاد - قربان. مروری بر سینوزیت‌های عفونی. چاپ اول، تهران، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، ۱۳۶۹، صفحه: ۲۳-۲۱.
  - 2- Ballantyne J, Groves J. Disease of the ear, Nose and Throat. 4 th ed. London: Butterwoeths; 1987 Vol 5. P. 102-3.
  - 3- Amedee RG. Anatomy physiology and evaluation of paransal sinuses In: Ballenger JJ, editor. Diseases of the nose, throat, ear, head and neck. 14 th ed. London: Lea and Febiger; 1991. P. 168-202.
  - 4- Baker AS. Role of anaerobic bacteria in sinusitis and its complications. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1991 Sep; 154: 17-22.
  - 5- Kaliner MA. Human nasal host defense and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992 Sep; 90(3pt 2): 424-30.
  - 6- Berlinger NT. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. Laryngoscope. 1985 Jan; 95(1): 29-33.
  - 7- Kamil A, Ghaffar O, Lavigne F, Taha R, Renzi PM, Hamid Q. Comparison of inflammatory cell profil and Th2 cytokine expression in the ethmoid sinuses, maxillary sinuses, and turbinates of atopic subjects with chronic sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Jun; 118(6): 804-9.
  - 8- Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996 Oct; 122(10): 1071-6.
  - 9- Nishimoto K, Ukai K, Harada T, Jin CS, Sakakura Y. Lymphocyte subsets of maxillary mucosa in chronic inflammation. Acta Otolaryngol 1988 Sep-Oct; 106(3-4): 291-8.
- گروه شاهد بررسی شدند و نتایج به دست آمده نشان داد که در ناحیه شاخک تحتانی تعداد سلول‌های CD۳، CD۴، CD۸ و سلول‌های B به طور معنی‌داری زیاد است.<sup>(۱۱)</sup> نسبت سلول‌های CD۴/CD۸ در مطالعه حاضر مشابه مطالعه Miyazowa در سال ۱۹۹۷ بوده است به طوری که این نسبت در گروه شاهد مطالعه حاضر ۱/۹ و در مطالعه Miyazoma، Cells/Hpp ۱/۹۲ بود.<sup>(۱۱)</sup>
- در این بررسی هم‌چنین مقایسه‌ای بین گروهی که مبتلا به سینوزیت مزمن و پولیپ بودند و IgE سرم بالاتر از حد طبیعی داشتند با گروهی که سینوزیت مزمن و IgE طبیعی داشتند و فاقد پولیپ بودند، انجام شد و مشاهده گردید که سلول‌های CD۴ در گروهی که سینوزیت و پولیپ داشتند به طور معنی‌داری ( $P=0/002$ ) بیش از گروه بیماران سینوزیتی بدون پولیپ بوده است.
- در این تحقیق، مقایسه ۲ گروه ذکر شده با گروه شاهد نشان داد که میزان متوسط IgE سرم بیماران سینوزیتی مبتلا به پولیپ و بیماران سینوزیتی بدون پولیپ به طور معنی‌داری از نظر آماری از گروه شاهد بیشتر است ( $P=0/02$ ).
- در این بررسی تعداد CD۴ در بیماران سینوزیتی مبتلا به پولیپ نسبت به گروه شاهد بیشتر و از نظر آماری نیز معنی‌دار بود ( $P=0/03$ ).
- به طور کلی نتایج این بررسی و بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که یک پاسخ التهابی قوی در سینوس‌ها وجود دارد که این پاسخ‌ها در نواحی مختلف سینوس‌ها یکسان نیست.
- پاسخ‌های التهابی مختلف در این نواحی به مکان آناتومیکی بستگی دارد به طوری که اگر یک قسمت بیشتر در معرض آلرژن باشد، پاسخ قوی‌تری از خود نشان خواهد داد.
- در مجموع این یافته‌ها در طراحی روش‌های جدید درمانی در سینوزیت مزمن آلرژیک می‌تواند مفید باشد. هم‌چنین به نظر می‌رسد برای رسیدن به نتایج دقیق‌تر، مطالعات وسیع‌تر با جزییات بیشتر مورد نیاز باشد.



10- Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Wayoff M. Rhino-sinusal immunology. Rev Laryngol Otol rhinol(Bord) 1991; 112(1): 33-9.

11- Grevers G, Klemens A, Menauer F, Sturm C. Involvement of inferior turbinate mucosa in chronic sinusitis localization of T-cell subset. Allergy 2000 Dec; 55(12): 1155-62.

# *Lymphocyte Subsets(CD3, CD4, CD8), CD4/CD8 Ratio of Sinus Mucosa and Measured Serum IgE Level in Adults with Chronic Sinusitis Undergoing Surgery*

<sup>I</sup> **M. Farhadi, MD**    <sup>II</sup> **A. Daneshi, MD**    <sup>III</sup> **\*A. Tabatabaie, MSc**    <sup>IV</sup> **M. Sotoudeh, MD**  
<sup>V</sup> **A.R. Salek Moghaddam, MD, Ph.D.**    <sup>VI</sup> **A.R. Shamshiri, MD**

## *Abstract*

This study was conducted to investigate the role of cell immunity in adults suffering from chronic sinusitis who referred to Rasoul-e-Akram Hospital for endoscopic sinus surgery. CD3, CD4, CD8 & CD4/CD8 ratio in sinus mucosa of serum IgE level were all measured in the patients. The three studied groups were: chronic sinusitis with high serum IgE(28 cases), chronic sinusitis with normal range serum IgE(45 cases) and a control group with no sinusitis and normal serum IgE(10 cases). It was found out that chronic sinusitis occurred more often in persons with high serum IgE than normal range serum IgE(P=0.012). Females with serum IgE more than 100IU/ml, had a higher risk for chronic sinusitis compared to males(P=0.05, OR=2.8). CD3, CD4, CD8 counts and CD4/CD8 ratio had no correlation with age and serum IgE. CD4 to CD8 ratio in different anatomical regions of mucosa showed that CD4/CD8 in nasal cavity was greater than ethmoid sinus(2.6vs 1.9) and it was greater in ethmoid sinus than in maxillary sinus(1.9vs 0.9). Also, more CD8 lymphocytes were seen in maxillary sinus mucosa than ethmoid sinus mucosa and nasal cavity, but statistically there were no significant differences between these anatomical regions. CD3 cells in nasal cavity and CD4 cells in ethmoid sinus were greater than other regions. Number of CD4 cells were significantly higher in patients with nasal polyp than in others(P=0.002). Due to several affecting factors in cellular immunity in sinus mucosa, it is necessary to perform more detailed studies in this regard.

**Key Words:**    **1) Chronic Sinusitis    2) CD4/CD8 Ratio**  
**3) Serum IgE**

*This study has been conducted under financial support of ENT Research Center of Iran University of Medical Sciences(No.342)*

**I)** Professor of ENT. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**II)** Associate Professor of ENT. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**III)** MSc in Laboratory Sciences. Instructor. Mycology Section. ENT Research Center. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)

**IV)** Associate Professor of Pathology. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**V)** Professor of Immunology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**VI)** General Practitioner.